UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1951 N° 49

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE ROLE DU FOIE ET DU REIN

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

DIEGO DIAZ

MEMBRES DU JURY	MM. SOULA	*Président.*
	DELAS, BAISSET, DARNAUD	*Assesseurs.*
	AUVERGNAT	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1951

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
DOYEN	LEFEBVRE.
ASSESSEUR	BRUSTIER.
Doyens honoraires	GORSE, CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL. MM. MÉRIEL. MM. GARIPUY.
LAFFORGUE. CLERMONT. RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique de neurologie et de psychiatrie	RISER.
Clinique médicale	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiosologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	LAZORTHES.
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.)
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.)
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MÉRIEL.
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Clinique O.R.L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT.
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD.
Stomatologie	CADENAT.
Professeur à titre personne	BAISSET.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

	M.
Anatomie	COULOUMA.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

	MM.
Anatomie	POULHÈS.
Histologie	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie	COUTURIER.
	Mmes
Botanique	DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	ENJALBERT.
	MM.
Chimie Biologique	POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.

AGREGES

	MM.
Médecine	DARNAUD.
	GÉRAUD.
	DARDENNE.
	LAPORTE (J.)
	BAUDOT.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Obstétrique	PONTONNIE.
Chirurgie	RIEUNAU.
	DIEULAFÉ.
	DAMBRIN (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie	LHEZ.

COURS COMPLEMENTAIRES

	MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIÉ (P.)
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	
Législation pharmaceutique	BAZEX.
	BOUISSET.
Tuberculose	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitoligie	BAUDOT.
	Mme
Cryptogamie	DULUCQ-MATHOU.
	MM.
Chimie analytique	BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurg.	THOMAS.
Pharmacodynamie (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pha.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène	LAPORTE.
Ophtalmologie	DÉODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUIER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiatrie	GAYRAL.
Urologie	LHEZ.

Secrétaire de la Faculté ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1951 N° 49

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE ROLE DU FOIE ET DU REIN

THÈSE

Pour le Doctorat de Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1951

PAR

DIEGO DIAZ

MEMBRES DU JURY	MM. SOULA	*Président.*
	DELAS, BAISSET, DARNAUD	*Assesseurs.*
	AUVERGNAT	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1951

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ce travail est dédié :

A MON PERE ET A MA MERE

Je leur dois tout. J'espère que notre séparation cessera bientôt et que je pourrai les entourer de toute ma tendresse.

A MA FEMME

Qui a si vaillamment supporté l'exil en fidèle compagne des bons et des mauvais jours.

A MES ENFANTS

Diego, Juan-Pedro, Carmen

A MES FRERES ET A MES SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE
ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur

Louis-Camille SOULA

Professeur de Physiologie

Officier de la Légion d'Honneur

Depuis 1939, date à laquelle il m'accueillit dans son Laboratoire, il n'a cessé de me témoigner un paternel intérêt. Il m'a prodigué ses conseils, sa bonté et son inappréciable amitié.

Qu'il veuille bien trouver ici, avec l'hommage de mon infinie reconnaissance, l'expression de ma filiale et respectueuse affection et de mon entier dévouement.

A MON JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur
Antoine BAISSET
Professeur à la Faculté de Médecine

Qui a été toujours pour moi un frère et un ami.
Témoignage de mon inaltérable affection.

A Monsieur le Professeur René DELAS
Professeur d'Histoire Naturelle
Chevalier de la Légion d'Honneur

Je le remercie de la sympathie qu'il m'a manifesté en toutes circonstances.

A Monsieur le Docteur
Roger AUVERGNAT
Agrégé Maître de Conférences de Physique

En témoignage de notre solide amitié

A Monsieur le Docteur Charles DARNAUD
Professeur Agrégé à la Faculté

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très vive sympathie.

A Monsieur le Professeur Louis BUGNARD
Ancien Elève de l'Ecole Polytechnique
Professeur de Physique Médicale
Directeur de l'Institut National d'Hygiène
Chevalier de la Légion d'Honneur

En hommage reconnaissant pour sa bienveillante sollicitude, sa prévenance, ses conseils, ses encouragements et son inaltérable amitié.

A Monsieur le Professeur
Joseph DUCUING
Professeur de Clinique Chirurgicale
et du Cancer

Dont j'admire les belles qualités de Chef d'Ecole.
En gage de profonde gratitude pour la bienveillance et l'intérêt qu'il m'a toujours témoigné.

A Monsieur le Professeur Paul GUILHEM
Professeur de Clinique Obstétricale

Nous lui sommes très reconnaissant des nombreuses marques d'amitié et de sympathie qu'il nous a toujours témoignées.

A Monsieur le Docteur
Jean-Jacques ROUZAUD

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde sympathie.

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE
DE PHYSIOLOGIE

Madame le Docteur L. CASSAN

Madame le Docteur A. LHEZ

Monsieur le Docteur P. MONTASTRUC
Assistant de Physiologie

Monsieur A. BOER

A mon Maitre le Professeur J. NEGRIN
Professeur de Physiologie
de la Faculté de Médecine de Madrid

Qui m'a longtemps guidé sur la voie de la recherche scientifique.
Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Au Professeur D. HERNANDEZ GUERRA
In Mémoriam

Au Professeur J. M. BELLIDO
Professeur de Thérapeutique
à la Faculté de Médecine de Barcelone

En témoignage de mon affection respectueuse.

A G. PEREZ CASANOVA
Professeur au Lycée de Las Palmas

En souvenir de notre vieille et toujours solide amitié.

A mes Camarades du Laboratoire
de Physiologie de la Faculté de Médecine
de Madrid :

S. OCHOA de ALBORNOZ

F. GRANDE COVIAN

J. GARCIA VALDECASSAS

B. CABRERA

A mes Camarades d'étude de la Faculté
de Médecine de Madrid :

E. LOPEZ GARCIA

J. M. ALONSO BARRERA

L. F. PALLARDO PEINADO,

C. R. CAVILANES, J. SOUTO CANDEIRA

A TOUS LES ANCIENS
DE LA RESIDENCE
D'ETUDIANTS DE MADRID

INTRODUCTION

Parmi les découvertes de Claude BERNARD, *aucune n'eut peut-être des conséquences plus heureuses pour la compréhension des phénomènes de la vie que sa théorie sur la constance du « milieu intérieur ». Il la résuma* (1878) *avec son génie caractéristique, dans cette phrase définitive : « c'est la fixité du milieu intérieur qui est la condition de la vie libre et indépendante ». J. S.* HALDANE, *en* 1922, *pouvait dire : « No more pregnant sentence was ever framed by a physiologist ».*

Des recherches innombrables sont venues s'ajouter depuis un siècle pour confirmer et élargir les conceptions du fondateur de la Physiologie Expérimentale. Chaque constante sanguine a été étudiée sous tous ses aspects et dans les conditions les plus diverses, physiologiques et pathologiques. De nombreux faits ont été accumulés, mais les recherches dans ce domaine sont loin d'être épuisées. Cependant, les idées bernardiennes ont fourni les bases de nos conceptions sur l'unité de

l'organisme ; elles se sont étendues grâce à l'impulsion de Cannon, *qui a ajouté un nouveau et important chapitre, celui des* mécanismes homéostasiques *chargés d'assurer la constance du milieu intérieur.*

Dans ce travail, nous nous occuperons d'un des problèmes auquel Cl. Bernard *apporta la contribution la plus importante, celui de la régulation glycémique. Sa découverte de la fonction glycogénique du foie constitue, en effet, le point de départ de l'interminable série des travaux consacrés à ce sujet.*

Ce problème a été aussi abordé attentivement par l'Ecole de Physiologie de Toulouse, sous la direction du Professeur L. C. Soula. *A son côté et depuis plusieurs années, nous nous sommes attachés à cette étude dans le cadre plus général de l'unité de l'organisme, but auquel tendent les efforts d'un grand nombre de physiologistes modernes.*

*
* *

Mais avant d'entrer dans le vif de notre sujet, qu'il me soit permis d'exprimer ici toute la reconnaissance que je porte à mon Maître, le Professeur L. C. Soula, *dont je ne saurais remercier suffisamment la prévenance et la bonté à mon égard et à l'égard de tous les miens ; dont l'amitié a été pour moi une*

révélation et une joie. Qu'il me soit permis également de me réjouir en citant tous les amis et collaborateurs appréciés que, pour mon bonheur, j'ai trouvé à la Faculté de Médecine de Toulouse : les Professeurs L. BUGNARD, A. BAISSET, R. DELAS, J. DUCUING, J. CALVET, P. GUILHEM, Ch. DARNAUD, R. AUVERGNAT, P. FABRE, *le Docteur* ROUZAUD, *et tant d'autres qui m'ont accueilli dans des circonstances pénibles et qui m'ont appris à aimer ce grand pays qu'est la France.*

Je prie aussi mes Maîtres, amis et collaborateurs de la Faculté de Médecine de Madrid, les Professeurs J. NEGRIN, *S.* OCHOA, *F.* GRANDE... *de trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon souvenir ineffaçables.*

PREMIÈRE PARTIE

I

LES FACTEURS DE LA REGULATION GLYCEMIQUE

Le glucose constitue la monnaie d'échange dans les transactions métaboliques de l'organisme ; c'est l'aliment préférentiel des cellules, « the fuel of life » (Mac Leod). D'où l'importance d'une réserve glucosée suffisante et de la constance du taux du glucose sanguin ou glycémie. Ce taux oscille normalement autour de 1 gr. pour 1000. Les variations en plus ou en moins s'accompagnent de troubles qui disparaissent en grande partie dès que la glycémie revient à sa valeur normale.

La glycémie est, à tout moment, l'expression d'un *équilibre dynamique*. Le sang et les liquides intercellulaires reçoivent continuellement du glucose ; toutes les cellules en consomment aussi en permanence. Le taux du glucose sanguin traduit donc un bilan entre la charge et la décharge glucosées. On conçoit ainsi que la glycémie soit exposée à des varia-

tions permanentes suivant l'importance des apports et de la consommation de glucose. L'étude de *l'équilibre glycémique* doit comporter deux parties : en premier lieu, les mécanismes de base, qui assurent la charge et la décharge de glucose ; en second lieu, les mécanismes régulateurs qui, agissant sur l'intensité des échanges glucosés, adaptent ceux-ci aux besoins de l'organisme.

I. - Facteurs de charge

Le sang reçoit du glucose à partir de l'intestin au cours des phases digestives, à partir du foie pendant les périodes interdigestives ; d'autre part, les tubes rénaux rendent au sang la totalité du glucose filtré au niveau des glomérules.

1° *Rôle du foie.* — « Le foie est l'organe qui sécrète le glucose et le déverse dans le sang (Cl. Bernard, 1858). Cl. Bernard montra également que le foie produit du glucose à partir de sa réserve de glycogène et qu'il édifie le glycogène au dépens de toutes les molécules susceptibles d'y concourir. D'après Soula (1947), la doctrine que l'on peut appeler bernardienne pouvait se résumer ainsi aux environs de 1877 : « L'utilisation du sucre dans l'économie est régie par une loi de fixité du milieu intérieur. Le sang artériel contient de

façon permanente 1 gr. (environ) de glucose par litre. Ce glucose est consommé dans les tissus. Le foie adapte à chaque instant sa production à la consommation ». Cette doctrine attribue au foie le rôle le plus important dans la charge glycémique. Elle est encore valable intégralement, car toutes les recherches postérieures n'ont fait que la confirmer.

La première preuve et déjà définitive, fut donnée par les expériences d'ablation du foie de Mann et Magath (1922 a. b.) Ces expériences montrèrent que l'ablation du foie est suivie rapidement d'une chute progressive de la glycémie, qui entraîne la mort de l'animal en deux heures environ, et que la mort peut être évitée en maintenant le taux de glycémie à 1 gr. dans le sang artériel par une injection continue de glucose dans une veine. De la quantité de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie normale dans ces conditions, ils déduisirent que le foie sécrète environ 0 gr. 25 de glucose par heure et par kilo d'animal.

2° *Le glycogène hépatique.* — Le foie d'un chien bien nourri possède une quantité importante de glycogène, de 3 à 5 gr. pour 100. L'inanition fait diminuer rapidement ces réserves. Les Cori (1926) ont vu tomber le glycogène hépatique chez le rat inanitié à

0 gr. 1 pour 100. L'administration de glucose à ces animaux restaure très vite, au bout de 4 heures, le taux normal du glycogène hépatique. Cependant, Cahn et Houguet (1947) trouvent, chez le chien, qu'au cours du jeûne les réserves de glucides se maintiennent à des taux relativement élevés.

La dépancréatation entraîne aussi une disparition rapide du glycogène hépatique (Von Mering et Minkowski, 1889, Hedon, 1893). Cette fonte glycogénique a été confirmée par la plupart des chercheurs. Au bout de quelques jours le foie est presque totalement dépouillé de sa réserve de glycogène. Toujours chez le chien, Hedon (1939) *n'en a plus trouvé que des traces dès le* 5^{e} *jour*. L'animal est incapable d'en mettre en dépôt dans ses cellules hépatiques la moindre quantité, même après ingestion de glucides (à l'exception du lévulose). Bondy et Sheldon (1947) ont pratiqué des biopsies chez des diabétiques et ont constaté une disparition presque totale du glycogène hépatique au cours du coma diabétique.

Le glycogène hépatique est formé normalement à partir des glucides alimentaires (Cori, 1926), de l'acide lactique provenant du dédoublement du glycogène musculaire (cycle de Cori, cycle mis en évidence lors de

l'effort musculaire par AUVERGNAT, BUGNARD, BAISSET et CHARLET, 1942) et probablement aussi de l'acide pyruvique, qui s'intégrerait dans un cycle semblable à celui de l'acide lactique. Mais les protides et les lipides sont aussi utilisés par le foie comme sources de glycogène.

La formation du glycogène à partir des protides, déjà défendue par Cl. BERNARD, est corroborée par la physiopathologie du diabète par dépancréatation (MINKOWSKI) ou du diabète phloridzinique (LUSK). Ces études ont montré que l'organisme en désintégrant les protides transforme une partie de ces substances, les aminoacides glucoformateurs, en glucose. Le processus est masqué chez l'animal normal; chez le diabétique, l'élimination urinaire de glucose le fait apparaître. Et puisque les protides alimentaires produisent du glucose, il n'y a aucune raison qu'ils ne soient producteurs de glycogène.

La formation de glycogène hépatique aux dépens des lipides est actuellement admise d'une façon générale. Cette source de glycogène hépatique joue un rôle particulièrement important dans l'inanition et dans le diabète. Dans l'inanition l'organisme ne dispose comme réserves glucidiques que de ses dépôts de glycogène, vite épuisés, et comme principes protidiques, de ses protides constituants ;

dans ces conditions, il utilise les lipides de réserve pour alimenter la glucogénie hépatique. Dans le diabète, par un mécanisme encore insuffisamment éclairci, les lipides sont aussi utilisés abondamment comme source de glucose.

Par ce qui vient d'être exposé, nous pouvons considérer le gylcogène hépatique sous deux aspects différents. D'une part, il représente un consttiuant normal de la cellule hépatique et l'on peut dire que son taux est dans certains cas un indice de l'état fonctionnel du foie. D'autre part, il constitue une étape intermédiaire du métabolisme des glucides, des lipides et des protides. L'existence d'un équilibre entre ces trois principes immédiats au niveau du foie devient alors possible. Nous ne sommes pas renseignés sur les modalités et les conditions de cet équilibre, mais le taux du glycogène hépatique pourrait varier en fonction de la teneur relative de l'organisme en glucides, lipides et protides.

Résumé. — Nous avons vu que le foie fournit constamment du glucose au sang. Ce glucose provient du glycogène hépatique, mais aussi des protides et des lipides, que le foie transforme en partie en glucose (néoglycogénèse) et qui est cédé au sang directement ou après avoir été transformé en glycogène.

Le foie apparaît donc comme le centre de la lutte contre l'hypoglycémie.

3° *Rôle des muscles.* — La participation des muscles dans la charge glycémique est très modeste. Le glycogène musculaire, à travers de nombreuses étapes intermédiaires, aboutit aux acides lactique et pyruvique. On sait qu'une partie de l'acide lactique est oxydé en CO^2 et H^2O et que le reste est résynthétisé en glycogène (Meyerhoff). Cependant, dans les conditions normales du travail musculaire, une fraction des acides lactique et pyruvique passent dans le sang et l'on assiste à une augmentation de la lactacidémie et de la pyruvicémie. Ces acides circulants sont pris par le foie et transformés en glucose et en glycogène. D'après Wierzuchowski et Fiszel, l'acide lactique de « récupération » représente environ 10 % du sucre sécrété par le foie. C'est donc indirectement et avec l'intervention du foie que le muscle contribue à la charge glycémique.

4° *Rôle de l'intestin.* — L'absorption intestinale des glucides ingérés n'intervient que pendant les périodes digestives. Le temps d'évacuation gastrique, en rapport avec l'état fonctionnel de l'estomac et avec la nature des aliments ingérés, influe sur la vitesse d'absorption des glucides et sur la courbe d'hy-

per-glycémie post-prandiale. On a montré, par exemple, que les solutions hypertoniques de glucose inhibent la motilité gastrique, ce qui se traduit par une absorption intestinale retardée. De même, l'administration simultanée de graisses et de glucides donne lieu à une hyperglycémie moins élevée mais de plus longue durée que l'ingestion des seuls glucides (Diaz et Soula, 1947).

En ce qui concerne l'absorption intestinale des glucides, on connaît les études fondamentales de Cori (1925), qui ont montré de grandes différences dans les vitesses d'absorption des divers monoglucides et donc l'action sélective de la muqueuse de l'intestin.

5° *Rôle du rein.* Normalement, les glomérules rénaux se laissent traverser par une partie du glucose sanguin ; mais ce glucose est repris par les tubes et rendu au sang, et l'urine n'en contient que des traces minimes. Par contre, quand la glycémie dépasse un certain taux, environ 1 gr. 80 (le « seuil rénal »), la capacité de réabsorption tubulaire est débordée et du glucose est éliminé dans des proportions variables.

Plusieurs auteurs ont défendu l'hypothèse d'une intervention plus spécifique du rein dans la charge et la décharge glycémiques et lui attribuent un rôle semblable à celui dévo-

lu au foie : le rein serait capable de stocker du glucose et d'en fournir au sang. Des processus de glycopexie, de glycogénolyse et de néo-glycogènèse ont été envisagés. Comme nous le verrons plus loin, les résultats obtenus jusqu'à présent ne nous semblent pas suffisants pour autoriser une conclusion définitive.

II. - Facteurs de décharge

Selon la conception bernardienne, le glucose absorbé par l'intestin serait retiré de la circulation par le foie et déposé sous forme de glycogène. En dehors des périodes digestives, le foie cèderait du glucose au sang à partir de ce même glycogène. L'équilibre glycémique résulterait donc à tout moment du jeu entre le glycogène hépatique, l'apport et la consommation du glucose.

1° *Le stockage lacunaire.* — Les études de Folin (1927), confirmées par Cannon, Soula (1933), Baisset et Coll. (1937 a. b., 1939 a. b. c. d.), Bugnard et Coll. (1940) et nous-même, ont démontré l'existence d'un autre mécanisme de décharge du glucose : le stockage par inondation (Cannon) ou stockage lacunaire (Soula). Le dépôt de glucose au niveau du foie sous forme de glycogène (stockage par ségrégation de Cannon) est précédé d'une inondation de tous les tissus ; plus tard et au fur et

à mesure que le foie soustrait du glucose, les tissus en cèdent au sang. Les tissus constituent comme des voies de garage qui suppléent au débordement de la glycopexie hépatique, ce qui est la règle pendant l'absorption digestive et dans les expériences d'inondation glucosée. *Le stockage lacunaire apparaît donc comme un moyen rapide de lutte contre l'hyperglycémie.*

Cette fixation du glucose au niveau des tissus était considérée comme provisoire et ne s'accompagnant pas de modifications chimiques de la molécule du glucose. Néanmoins, les travaux de Stetten et Boxer (1944 a. b. c.) ont apporté une correction importante, en montrant la possibilité d'une fixation définitive d'une partie du glucose moyennant sa transformation en graisse au niveau du tissu adipeux.

2° *Foie et décharge glucosée.* — La fonction glycogénique du foie et les facteurs dont elle dépend n'ont cessé d'être étudiés depuis longtemps. A notre avis, les expériences les plus valables sont celles réalisées par le foie in situ, chez l'animal entier. En effet, les résultats, très souvent contradictoires, obtenus avec des extraits, des coupes ou des broyats de foie, ainsi que ceux obtenus en utilisant le foie isolé et perfusé, nous semblent

extrêmement suspects, car les conditions de ces expériences s'éloignent par trop des conditions normales et en particulier méconnaissent les nombreuses interrelations hormonales et nerveuses qui jouent sans nul doute un rôle physiologique de première importance.

Les travaux de Soula et Coll. en même temps qu'ils confirmaient la réalité du stockage lacunaire et soulignaient son importance, montraient le comportement du foie dans la décharge glucosée. Utilisant la technique de London, ils étudièrent les modifications des glycémies portale, sushépatique et veineuse superficielle au cours de l'inondation intraveineuse de glucose. Pendant la phase d'hyperglycémie provoquée, la glycémie sushépatique est constamment inférieure à la glycémie portale et les deux bien supérieures à la glycémie de la veine saphène. Les différences entre les glycémies sushépatique et portale sont cependant très petites, ce qui, d'après les auteurs, montre que « la fixation de glucose par le foie au moment de la lutte critique contre l'hyperglycémie, est très faible et parfois nulle. Cette fixation par le foie ne devient manifeste qu'après l'inversion des glycémies veineuses, saphène et sushépatique. A ce moment, le système lacunaire verse du glucose dans le torrent circulatoire et la

veine sushépatique accuse un déficit qui témoigne de la fixation glycogénique ».

Les études de Soskin et Coll (1938, 1941 a. b.) avec une technique de perfusion très perfectionnée, mesurant en même temps le débit circulatoire du foie et les glycémies portale, hépatique et sus-hépatique ont apporté une plus grande précision. Ces auteurs ont constaté que lorsque la glycémie portale s'élève au-dessus du chiffre normal il se produit une inhibition de l'excrétion hépatique et même une rétention de glucose proportionnelle à la hauteur de la glycémie. Après cessation de l'apport de glucose, il se produit une phase d'hypoglycémie, dûe probablement à la persistance de l'inhibition hépatique ; puis la production de glucose reprend à son rythme normal.

Soula et Coll. ont étudié également le comportement du foie lorsqu'on fait diminuer la glycémie sous l'action de l'insuline. Dans ces conditions, la diminution de la glycémie portale s'accompagne d'une chute parallèle de la glycémie sus-hépatique. « Sous l'effet immédiat d'une injection d'insuline et au cours des quelques heures qui suivent, pendant lesquelles se manifeste son action, non seulement la glycémie sus-hépatique n'accuse pas par rapport à la glycémie portale un arrêt de glucose

dans le foie, mais encore, lorsque l'hypoglycémie insulinique devient critique, on voit la glycémie sus-hépatique se relever, attestant une sécrétion de glucose compensatrice par le foie dont l'effet tend à corriger le processus hypoglycémiant ».

Nos propres expériences, en collaboration avec Baisset, nous ont permis de confirmer ces résultats dans ses lignes générales. Ces expériences étaient conduites de la façon suivante. Chez le chien anesthésié et l'abdomen ouvert par une large incision médiane, on procédait tout d'abord à une injection continue de glucose dans une veine mésentérique ; puis, dans un second temps, on ajoutait de l'insuline à la solution de glucose injectée. Pendant toute la durée de l'expérience et à des intervalles réguliers on prélevait du sang de la veine porte, des veines sus-hépatiques et de la veine saphène. La quantité de glucose injectée était dosée de façon à provoquer une élévation générale de la glycémie comparable à l'hyperglycémie digestive ; la quantité d'insuline était également calculée pour produire une diminution progressive et graduelle de la glycémie.

Dans ces conditions nous avons pu constater une foie de plus la réalité du dépôt et de la sécrétion de glucose par le foie en rapport

avec la hauteur de la glycémie portale ; mais aussi la production de décharges importantes, traduites par un déversement *excessif* de glucose dans les veines sus-hépatiques lorsque la glycémie portale descendait au-dessous de la normale, parfois même pour des taux de glycémie portale de 0 gr. 80.

Ceci souligne à nouveau l'intervention de mécanismes hormonaux et nerveux dans la régulation de la fonction glycogénique du foie et confirme en plus l'intervention du foie dans la lutte contre l'hypoglycémie. Ces expériences sont aussi à l'origine des études que nous rapportons plus loin et qui constituent la partie expérimentale de ce travail.

3° *La consommation tissulaire de glucose.* — L adécharge du glucose sanguin est principalement le fait de la consommation tissulaire. Les expériences d'hépatectomie de Mann et Magath (1922 a. b.) de De Duve et Coll. (1944), etc... ont permis d'évaluer cette consommation extrahépatique chez l'animal normoglycémique à 0 gr. 25 environ par heure et par kilo d'animal.

4° *Rein et décharge glucosée.* — Le rein n'intervient dans la décharge de glucose que dans des circonstances anormales, comme c'est le cas chez le diabétique. A noter qu'il

ne semble pas exister un rapport strict entre le degré d'hyperglycémie diabétique et l'excrétion urinaire de glucose.

En ce qui concerne le dépôt de glucose sous forme de glycogène au niveau du rein et le rôle joué par ce processus dans la décharge glycémique, nous ne sommes pas actuellement fixés.

III. - Homéostasie de la constante glycémique

Dans les pages précédentes nous avons passé en revue rapidement la charge et la décharge glucosées et les organes qui y participent. Sur ces organes agissent continuellement des influences hormonales, humorales et nerveuses dont le résultat est le maintien de l'équilibre glycémique et son adaptation aux besoins en glucose de l'organisme à chaque instant.

La régulation nerveuse a été la première connue, puis l'intérêt des chercheurs se porta sur l'intervention des hormones ; plus récement on a attiré l'attention sur un mécanisme d'autorégulation chimique indépendant des deux mécanismes précédents. On serait donc en présence d'une hiérarchie de mécanismes homéostasiques, à la base de laquelle se trouverait l'autorégulation chimique et au sommet la régulation nerveuse.

Nous ne pouvons envisager ici l'étude de tous ces mécanismes et nous nous limiterons à considérer uniquement les résultats ayant un rapport direct avec notre travail.

1° *L'autorégulation chimique de la glycémie.* .. L'existence de ce mécanisme est étayée par de nombreux travaux expérimentaux, dont les résultats peuvent être résumés ainsi : (De Duve, 1945)

« 1° La consommation de glucose par l'or-
« ganisme est d'autant plus considérable que
« la quantité de glucose fourni est plus gran-
« de. Dans un intervalle de glycémie voisin de
« la normale, la quantité de glucose utilisé
« par l'organisme est directement proportion-
« nelle à la glycémie (De Duve et Bouckaert).

« 2° Les mêmes constatations ont été fai-
« tes sur l'utilisation du glucose, que ce soit
« sur un animal hépatectomisé, sur des orga-
« nes et tissus isolés, les muscles in situ, les
« muscles perfusés, le cœur perfusé, le tissu
« musculaire in vitro, le tissu conjonctif in
« vitro.

« 3° L'hyperglycémie active la consomma-
« tion de glucose par le foie, ce qui n'est que
« l'expression du rôle joué par cet organe
« dans la régulation glycémique. Mais à l'opi-

« nion classique suivant laquelle ce proces-
« sus serait conditionné par la régulation
« neuro-hormonale on oppose aujourd'hui
« un « mécanisme homéostasique » autono-
« me défendu avant tout par Soskin. D'après
« cet auteur, les variations de la glycémie
« influencent directement, par pur automatis-
« me chimique, le taux de la glycopexie et de
« la glycogénie hépatiques ».

Bref, d'après cette théorie, « la glycémie règle la glycémie. L'hypoglycémie serait automatiquement hyperglycémiante et l'hyperglycémie serait automatiquement hypoglycémiante ». Sous cette forme exclusive, la théorie de l'automatisme chimique n'est pas acceptable. Elle a été même niée par certains auteurs.

La théorie de l'automatisme chimique reprend, sur une base expérimentale plus abondante et avec un caractère bien plus exclusif, la conception exprimée il y a déjà longtemps par les physiologistes catalans Turro et Pi Suner et exposée à nouveau par ce dernier auteur dans son rapport au 11me Congrès d el'Association des Physiologistes de langue française, en 1937 : « L'équilibre hépato-musculaire se fait par l'intervention de facteurs humoraux et du système nerveux. Comme le premier et le plus fondamen-

tal parmi les facteurs humoraux, il faut signaler le rapport concentration de glucose sang-tissus. Ce rapport qui lui assure la constante glycémique et qui fonctionne de manière semblable au coefficient de partage des solutions, est ce qu'avec TURRO (1936) nous avons appelé tension glycogène. POLLAK (1923), du fait que la régulation glycémique est possible malgré la section des voies nerveuses efférentes et afférentes, et malgré l'intoxication par l'ergotamine, considère que la glycémie se maintient constante d'une façon automatique en réponse immédiate aux variations possibles de cette même glycémie ».

Et après avoir envisagé la régulation hormonale, PI SUNER ajoute : « Mais ces mécanismes n'écartent pas la possibilité de l'intervention du système nerveux dans la régulation glycémique. Il n'y a aucune incompatibilité, mais au contraire concordance, synergie entre les différents moyens de régulation ».

Déjà en 1913, VON FURTH (cité par PI SUNER) écrivait : « Ce n'est pas probablement par un mécanisme nerveux que l'on doit expliquer l'apport hydrocarboné au muscle qui en a besoin. Il est plus vraisemblable que ce soit le sang circulant même qui représente le moyen de relation. Par la diminution du sucre sanguin se produirait automatiquement la

« mobilisation des réserves ». Et Pi Suner poursuit : « Cette idée est celle que nous avons exprimé par la notion de « tension glycogène ». Mais nous avons vu que cette tension agit parallèlement à d'autres influences régulatrices, influences humorales et infflluences nerveuses. D'autre part, il y a des faits rigoureux qui démontrent l'intervention du système nerveux et nous devons remarquer encore que, comme l'a signalé Anderson (1908), on n'observe pas dans la régulation, l'hypoglycémie qui serait une condition nécessaire pour que se produise l'augmentation de la glycogénolyse hépatique selon l'hypothèse de Pollak et de Von Furth ; en outre, on ne peut, à l'aide de cette hypothèse, expliquer l'hyperglycémie consécutive à l'hypoglycémie, ni d'autres phénomènes de contrarégulation ».

Pi Suner est amené à conclure : « La régulation de la glycémie, de même que tant d'autres processus de régulation, se fait en même temps par des phénomènes d'équilibre cellule-milieu, par des interventions humorales — hormonales et autres — et par des excitations nerveuses. On retrouve ici, comme toujours, les trois mécanismes confluants : cellulaires, chimiques et nerveux (Pi Suner, 1917-1919 ; Grafe, 1924) ».

Signalons en passant que déjà en 1919 Pi Suner considérait l'hyperglycémie diabétique comme un état réactionnel, idée qui fut reprise par certains cliniciens (Staub, Umber, etc...) et récemment par d'autres physiologistes.

Il semble donc actuellement hors de doute qu'il existe un rapport entre le nvieau de la glycémie et la consommation de glucose par les tissus. Il semble également démontré que les besoins en glucose des tissus puissent jusqu'à un certain point être satisfaits par la mobilisation des dépôts hydrocarbonés de l'organisme par le taux du glucose sanguin. Cependant il serait à notre avis abusif de conclure que dans l'organisme la glycémie est réglée de façon exclusive et même prépondérante par le seul automatisme chimique. Nous pensons que ce mécanisme joue dans des limites très restreintes et que le rôle principal revient aux interventions hormonales et nerveuses sur lesquelles nous sommes renseignés par de nombreux résultats expérimentaux.

C'est au niveau du foie que l'on fait surtout intervenir l'automatisme chimique de la régulation glycémique. Mais alors comment expliquer que, en réponse à une hypoglycémie portale il se produise une hyperglycémie sus-hépatique comme celle que nous avons consta-

té après Soula ? Comment expliquer aussi les hyperglycémies se faisant en partant d'une glycémie normale ? Moins encore, l'hyperglycémie diabétique ne pourrait être expliquée par un tel mécanisme.

Nous sommes donc amenés à penser que si l'autorégulation chimique intervient, elle joue uniquement dans le voisinage des valeurs glycémiques normales et dans des conditions basales, en dehors desquelles seule la régulation neuro-hormonale est en mesure d'adapter la glycémie aux besoins de l'organisme.

2° *La régulation hormonale de la glycémie.* Il n'y a aucun doute que les hormones jouent un rôle très important dans les échanges glucidiques de l'organisme. Il suffit de considérer les effets de la pancréatectomie, de la greffe de pancréas et de l'injection d'insuline ; de l'hypophysectomie et de l'administration d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse ; les effets de la surrénalectomie, etc... Le problème devient beaucoup plus difficile quand il s'agit d'expliquer le mécanisme d'action de ces hormones et de préciser l'importance relative de leur intervention dans la régulation normale de la glycémie.

Par exemple, on sait que l'extirpation du lobe antérieur de l'hypophyse améliore l'état

diabétique consécutif à la dépancréatation. Ceci a pu être interprété dans le sens que l'organisme peut se passer d'une régulation hormonale de la glycémie. Conclusion hâtive et simpliste, car comme le fait remarquer SELYE : « l'animal de HOUSSAY est une créature instable, oscillant facilement entre un diabète sévère et l'hypoglycémie par des modifications de l'état nutritif, les infections ou sous d'autres influences. On croit donc que l'insuline et un ou plusieurs facteurs hypophysaires s'opposent dans leurs effets normaux sur le métabolisme des glucides. En l'absence de ces hormones, il s'établit un état relativement normal, mais sans leur régulation protectrice et l'animal est à la merci du milieu ».

Il faut effectivement considérer l'organisme non seulement dans les conditions « basales », mais dans l'accomplissement de toutes ses activités physiologiques. Sous certains aspects l'animal de HOUSSAY est comparable à celui de CANNON.

En fait, on ne peut pas séparer la régulation chimique des régulations hormonales et nerveuses ; on ne peut non plus ignorer l'existence d'une sensibilité trophique générale ou spécialisée. Si le taux de la glycémie est capable, et cela uniquement dans une certaine mesure, d'influencer localement les échanges

et la consommation de glucose, il est aussi capable de déclancher des réflexes correcteurs, il est peut-être capable d'agir sur certains points spécialement sensibles du système nerveux pour susciter les réactions adaptatives d'ensemble, réactions qui, à leur tour, se font à travers des mécanismes intermédiaires représentés avant tout par les glandes endocrines et le système nerveux végétatif.

3° *L'hyperglycémie et la glycosurie diabétiques.* — Nous envisagerons ici exclusivement le diabète par dépancréatation. Après l'extirpation totale du pancréas, chez le chien, le taux du sucre sanguin monte rapidement et atteint en quelques heures 3 à 4 p. 1000. En même temps, du glucose est éliminé par l'urine à des taux variables mais toujours assez importants. Si l'on suit parallèlement après dépancréatation totale l'évolution de la glycémie et de la glycosurie, on observe que l'ascension de la glycémie est déjà perceptible quelques minutes après l'opération ; le glucose est décelable dans l'urine quand la glycémie atteint environ 2 pour 1000 ; quand la glycémie approche de 3 gr. p. 1000, la glycosurie monte brusquement.

Il est intéressant de remarquer que les variations de la glycosurie ne suivant pas strictement celles de l'hyperglycémie « Une

élévation très minime du taux du sucre sanguin peut se traduire par une élévation énorme du taux du sucre urinaire ; par exemple, dans une expérience de HEDON, chez un chien dépancréaté, après ingestion de féculents, la glycosurie étant de 10 % pour une hyperglycémie de 0,37 %, la piqûre du bulbe fit monter le taux du sucre au chiffre extraordinairement élevé de 15 % sans que l'hyperglysémie s'élevât au-dessus de 0,39 %. D'autre part, dans certaines circonstances, l'excrétion urinaire du sucre est minime, alors que le sucre du sang est très haut. Il doit exister, comme l'a dit LEPINE, un « élément rénal » dans le diabète. En tout cas le rein présente un « seuil » variable pour l'élimination du sucre » (HEDON, 1939).

Quelle est l'origine de l'hyperglycémie diabétique ? Deux théories se sont depuis longtemps affrontées :

a) la théorie de la «non utilisation», suivant laquelle l'hyperglycémie et la glycosurie seraient la conséquence d'un défaut d'utilisation du glucose par les tissus.

b) la théorie de la «surproduction», d'après laquelle l'hyperglycémie et la glycosurie résulteraient d'une exagération de la sécrétion hépatique du glucose.

Actuellement, il semble que la plupart des auteurs se soient ralliés à une théorie mixte, celle de la « moindre utilisation-surproduction ». C'est ce qui ressort des travaux de Bouckaert et De Duve, pour lesquels, cependant, « si la moindre utilisation périphérique ne peut être mise en doute, c'est avant tout la surproduction hépatique qui doit être rendue responsable de l'hyperglycémie diabétique (De Duve, 1945). Cette théorie est aussi admise par Waters et Best (1942).

Pour certains auteurs il existerait une relation causale entre le défaut de consommation tissulaire du glucose et la surproduction hépatique qui pourrait expliquer l'hyperglycémie et par là même la glycosurie. D'après ces auteurs, la consommation insuffisante de glucose par les tissus provoquerait par un mécanisme inconnu (sensibilité trophique ?) la surproduction hépatique ; l'hyperglycémie résultante, par le jeu de l'automatisme chimique, assurerait une consommation à peu près normale de glucose par les cellules. Rappelons que déjà en 1919 Pi Suner considérait l'hyperglycémie diabétique comme un processus réactionnel.

DEUXIÈME PARTIE

I

LA GLYCEMIE CHEZ LES CHIENS NORMAUX ET DEPANCREATES A REINS EXCLUS

Nous avons vu précédemment l'importance attribuée au « mécanisme homéostasique » d'autorégulation chimique de la glycémie ; nous avons discuté également la valeur qu'il convenait d'accorder à ce mécanisme. D'autre part, nous avons rapporté l'explication de l'hyperglycémie diabétique fondé sur ce mécanisme ; le défaut de consommation de glucose par les tissus déclancherait, par un mécanisme encore inconnu, une augmentation de la glycogénolyse hépatique ; l'augmentation de la glycémie aurait pour conséquence, par le jeu de la loi d'action de masses, une élévation de la consommation tissulaire de glucose, qui serait dès lors à peu près normale.

Il nous est apparu intéressant de suivre les modifications de la glycémie chez l'animal dépancréaté à reins exclus. Dans ces conditions, l'élimination urinaire de glucose étant supprimée, il se produit une accumulation rapide de cette substance dans le sang. Nous n'avions pas de raisons spéciales de prévoir à priori la façon dont se ferait cette accumulation, ni le taux que la glycémie atteindrait finalement. Nous pensions cependant que si l'autorégulation chimique était le facteur le plus important et déterminant de la glycémie, celle-ci devait se stabiliser une fois atteint le taux d'hyperglycémie capable d'assurer une consommation adéquate de glucose par les tissus, la hauteur de cette stabilisation variant suivant les cas.

Méthodes. — Les chiens ont été dépancréatés par la technique couramment employée au Laboratoire. L'installation de l'état diabétique est contrôlé par l'analyse du sang et des urines. On attend toujours un temps suffisant, non inférieur à 3 jours, pour que la glycémie soit à peu près stable. Un certain nombre de chiens ont été soumis pendant quelques jours à un traitement insulinien, afin de prévenir leur déchéance. Dans d'autres cas, l'opération a été réalisée en deux temps, suivant la technique de Hedon, laissant la pre-

mière fois un greffon que l'on extirpait par la suite.

La deuxième intervention consiste, chez le chien à jeun depuis 24 heures, à exclure les reins. Sous anesthésie générale à l'éther, on pratique une incision lombaire bilatérale, on extériorise les reins, on lie et on sectionne les pédicules. On soupoudre la région avec du Septoplyx et on suture les plaies. La néphrectomie a été pratiquée à des intervalles variables après la dépancréatation, entre 3 jours et 20 jours.

Les prises de sang sont faites au niveau de la veine fémorale. Les dosages de glucose sanguin ont été faits par la méthode de Folin-Malmross (1929).

1. - Cas du chien normal

Chez le chien normal, la ligature des pédicules rénaux ou la nephrectomie ne provoque aucune modification de la glycémie. Voici (Tableau 1) la courbe glycémique d'un de ces chiens. La petite modification observée au début et vite effacée, est dûe probablement à l'anesthésie ou aux manipulations opératoires.

TABLEAU I

EFFETS DE LA NEPHRECTOMIE SUR LA GLYCEMIE

Temps	Glycémies gr. pour 1000
Avant nephrectomie	1,00
30 min. après	1,60
1 h. —	1,10
1 h. 30 —	1,10
2 h. —	1,10
3 h. —	1,10
4 h. —	1,10
6 h. —	1,10
8 h. —	1,05
10 h. —	1,00
12 h. —	1,05
14 h. —	0,90

2. - Cas du chien dépancréatê

Par contre, l'exclusion des reins chez l'animal dépancréaté est suivie d'une augmentation rapide de la glycémie. De plus cette augmentation présente une allure et une importance bien différentes suivant les cas (Tableau II).

Chez le chien 1 la glycémie est de 3 gr. 40 p. 1.000, elle s'élève rapidement à 4 gr. 20 p. 1.000, taux auquel elle se stabilise jusqu'à la mort de l'animal. Il s'agissait d'un chien dé-

pancréaté depuis 11 jours et dans un état de dénutrition avancée.

TABLEAU II

EFFETS DE LA NEPHRECTOMIE SUR LA GLYCEMIE DU CHIEN DEPANCREATE

Temps	CHIEN N° 1 dépancréaté depuis 11 jours	CHIEN N° 5 dépancréaté depuis 3 jours
	Glycémies en 8r. pour 1000	
Avant la néphrectomie	3,40	4,45
30 min. après		4,70
1 h. —	4,20	6,50
1 h. 30 —		7,10
2 h. —	4,20	8,00
2 h. 30 —		8,40
3 h. —	4,20	8,90
4 h. —	4,20	9,70
6 h. —	4,20	10,00
8 h. —	4,20	10,30*
10 h. —	4,20	
12 h. —	4,20	

* Mort de l'animal.

Au contraire, chez le chien 5, dont la dépancréatation avait été pratiquée 3 jours plus tôt et qui se trouvait en bon état nutritif, la

glycémie s'éleva progressivement et de façon bien plus importante jusqu'à la mort de l'animal, atteignant le taux de 10 gr. 30 p. 1.000. Ce chien est mort apparemment dans le coma diabétique.

Discussion. — Nous nous sommes demandés quelle pouvait être la cause de ce comportement si différent de la glycémie après la néphrectomie. Le seul facteur que nous avons retenu est celui de l'état nutritif de l'animal. En effet, le premier type de courbe a été obtenu en général chez des animaux très amaigris, soit parce que la pancréatectomie était de plus de 8 jours, soit parce que l'on avait supprimé le traitement insulinien depuis un temps équivalent, soit enfin parce que l'état nutritif du chien était déjà déficient avant la dépancréatation. Il s'agissait donc de chiens ayant maigri notablement, avec des réserves nutritives très diminuées. Par contre, les courbes du second type ont été fournies par des chiens dépancréatés récemment, 3 à 5 jours avant, et en bon état nutritif.

Les résultats de ces expériences nous suggèrent les considérations suivantes. Normalement le foie cède du glucose au sang de façon à maintenir la glycémie au taux de 1 gr. p. 1.000. En l'absence d'insuline, cet équilibre est rompu dans le sens d'une hyperglycémie,

le foie étant devenu incapable de retenir le glucose ou sécrétant celui-ci en plus grande quantité. Cette production accrue de glucose par le foie, en excès sur la consommation tissulaire, donne lieu à une hyperglycémie que le rein enraye jusqu'à un certain point et qui se maintient à des taux variables. La suppression des reins montre bien que l'hyperglycémie diabétique est limitée par l'élimination urinaire du glucose et que cette élimination joue un rôle très important.

Une deuxième question est soulevée par le fait que l'exclusion des reins provoque des hyperglycémies si différentes dans leur intensité. Nous avons vu que le taux du glycogène hépatique présente des variations très importantes après la dépancréatation et que de l'avis de la majorité des auteurs, il diminue rapidement dans les premiers jours qui suivent l'opération, au point que Hedon n'a pu en déceler que des traces au bout de 5 jours après l'extirpation totale du pancréas. Or, il est curieux de constater que le chien 1 avait été opéré 11 jours plus tôt et le chien 5 trois jours plus tôt. Il nous semble donc que l'on pourrait établir un rapport entre le comportement de la glycémie et les réserves glycogéniques du foie. Or, à notre avis, le glycogène hépatique ne représente pas seulement une source de glucose, mais aussi un indice de la

capacité fonctionnelle du foie de transformer en glucose les protides et les lipides. Par ailleurs, les quantités disponibles de ces substances sont très différentes dans un cas et dans l'autre.

Si l'on supprime les reins chez l'animal en bon état nutritif, le foie, encore en possession de réserves glycogéniques importantes et en bon état fonctionnel, est capable de déverser dans le sang du glucose en excès et en quantité suffisante pour faire monter la glycémie à des taux incompatibles avec la vie de l'animal. C'est donc que le rein assurait une élimination de glucose qui empêchait la glycémie d'atteindre ces taux ; il remplissait le rôle d'une soupape de sûreté.

Les choses se passent différemment chez l'animal dépancréaté en mauvais état nutritif. Le foie est pauvre en glycogène, sa capacité fonctionelle est amoindrie, les réserves susceptibles d'être transformées en glucose sont diminuées. La suppression de la fonction rénale donne lieu alors à une montée glycémique plus discrète qui, par ailleurs, se stabilise rapidement.

Si maintenant nous envisageons ces résultats sous l'angle de l'autorégulation chimique et du mécanisme de production de l'hyperglycémie diabétique, on peut aussi faire les

considérations suivantes. Il est difficile d'admettre que la consommation de glucose par les tissus soit le seul facteur à l'origine d'hyperglycémies aussi différentes dans leur intensité. Autrement, nous serions conduits à supposer que chez le chien 1 la consommation est bien moins déficiente que chez le chien 5, et qu'alors une hyperglycémie de 4 gr. 20 pour 1000 dans le premier suffirait à porter la consommation à des taux à peu près normaux, tandis que dans le second, le défaut de consommation de glucose étant extrêmement accentué, la glycémie ne peut atteindre une valeur capable d'assurer les besoins tissulaires en glucose.

Nous sommes donc amenés à conclure que les modifications glycémiques provoquées chez le chien dépancréaté par la suppression des reins ne sont pas — si elles le sont réellement — uniquement en rapport avec la consommation tissulaire de glucose, mais aussi et surtout avec la capacité du foie pour produire cette substance. La dépancréatation entraîne rapidement une dénutrition de l'animal. Le glycogène hépatique, rapidement transformé en glucose, n'est plus ou est très difficilement remplacé. Lipides et protides sont utilisés hâtivement pour alimenter la néoglucogénèse hépatique. Il se produit une fonte des réserves de graisses et des protides

mobilisables de l'organisme. Cette mobilisation des réserves et leur transformation en glucose est l'élément le plus visible du syndrome diabétique.

L'hyperglycémie diabétique nous apparaît comme un dérèglement des processus métaboliques de la cellule hépatique. Nous avons parlé précédemment du glycogène hépatique comme une étape intermédiaire dans le métabolisme de trois principes immédiats : glucides, lipides et protides. L'insuline semble intervenir dans la régulation normale de cet équilibre, soit directement, soit — ce qui paraît plus en accord avec les études modernes — indirectement. En effet, malgré le nombre impressionnant des recherches effectuées dans ce sens, on n'a pas pu démontrer de façon concluante une action spécifique de l'insuline sur la glycogénèse hépatique. Il se pourrait dès lors que l'action du foie ne soit qu'une conséquence des altérations provoquées ailleurs par le manque d'insuline. Le résultat en serait le même : le foie transformerait en glucose toutes les substances susceptibles de subir cette transformation qui lui sont offertes. Dans ce cas la néoglucogénèse hépatique serait seulement limitée par le taux de la glycémie. Entre ces deux facteurs, un nouvel équilibre est possible ; mais chez l'animal dépancréaté à reins intacts cet

équilibre n'est pas atteint et la glycémie se maintient à des taux relativement bas grâce à l'élimination de glucose par les reins.

Nous conclurons donc de ces expériences que le rôle du rein en tant que *nivélateur* de la glycémie chez l'animal diabétique est considérable. Si la fonction rénale est supprimée, la glycémie s'élève rapidement et peut dépasser le taux compatible avec la vie. D'autre part, l'hyperglycémie diabétique est surtout l'œuvre de la néo-glycogénèse hépatique consécutive au manque d'insuline ; l'automatisme chimique ne peut pas être considéré, à notre avis, comme le facteur déterminant de l'hyperglycémie diabétique.

II. - L'inondation glucosée chez le chien dépancréatê a reins exclus

Nous avons pratiqué les inondations à des intervalles divers après la dépancréatation. La dose de glucose injectée, par voie veineuse périphérique, a été toujours de 0,75 gr. par kilo d'animal dans une solution de 47 p. 1000. Nous ne nous sommes pas arrêtés à l'étude de l'inondation chez l'animal normal ni chez l'animal diabétique à reins intacts, puisqu'elle avait été faite précédemment au Laboratoire par Soula et ses Coll.

Ces travaux ont montré abondamment que les courbes d'inondation glucosée sont chez

l'animal dépancréaté superposables à celles de l'animal normal, à ceci près, qu'elles se font à des niveaux différents. Le taux initial qui est de 1 gr. chez l'animal normal, est de 3 gr. environ chez le dépancréaté. Les deux animaux se comportent de la même façon devant une brusque surcharge glucosée : ils ramènent la glycémie à son taux de départ et en des temps à peu près semblables. D'autre part, ils ont montré aussi que l'élimination de glucose par le rein dans les expériences d'inondation était variable, avec un maximum de 31 % du glucose injecté.

Jimenez-Diaz et Souto-Candeira (1947) ont étudié également les effets de la néphrectomie sur la courbe d'hyperglycémie provoquée chez des rats auxquels ils administraient la solution de glucose par voie intrapéritonéale. Dans ces conditions, ils n'ont pas constaté de différence entre le comportement de l'animal normal et du néphrectomisé.

Dans nos expériences, nous avons procédé de la façon suivante. Les chiens dépancréatés sont néphrectomisés par voie lombaire, sous anesthésie générale à l'éther. On attend 3 h. pour permettre une stabilisation éventuelle de la glycémie ; puis, on injecte rapidement la solution de glucose dans une veine superficielle.

Les résultats sont donnés dans le tableau III.

TABLEAU III

L'INONDATION GLUCOSEE CHEZ LE CHIEN DEPANCREATE NEPHRECTOMISE

Temps	CHIEN N° 2 Dépancréaté depuis 8 jours	CHIEN N° 7 Dépancréaté depuis 3 jours
	Glycémies gr. pour 1000	
Avant la néphrectomie	3,80	3,10
30 min. après	3,90	4,00
1 h. —	3,90	4,20
2 h. —	4,00	4,70
3 h. —	4,30	5,00
	Injection de glucose	
5 min. —	6,35	8,40
15 min. —	5,85	8,00
30 min. —	5,70	7,60
1 h. —	5,60	6,40
1 h. 30 —	5,70	8,00
2 h. —	5,70	8,00
2 h. 30 —	5,70	7,25
3 h. —	5,70	7,10
4 h. —	5,70	7,25
5 h. —	5,60	7,25
6 h. —		7,25
7 h. —		6,95

Dans les deux cas nous observons une montée en flèche de la glycémie, suivie d'une diminution rapide et de sa stabilisation à des taux bien supérieurs à ceux de départ. Sans doute, les effets de l'injection de glucose sont venus s'ajouter à la montée progressive de la glycémie provoquée par la néphrectomie. La stabilisation de la glycémie peut être dûe au fait que le glucose injecté était en quantité suffisante pour atteindre le niveau auquel la glycémie serait montée par la seule production hépatique de glucose. Aussi ce niveau est-il atteint pour ainsi dire instantanément.

Ces résultats, par rapport à ceux obtenus chez l'animal dépancréaté à reins conservés, soulignent encore l'importance de l'élimination rénale de glucose pour le maintien d'un certain niveau glycémique et donc pour la lutte contre l'hyperglycémie chez l'animal dépancréaté.

III. — Effets de l'injection d'insuline sur la glycémie du chien néphrectomisé

Avant de procéder à l'étude de l'action de l'insuline sur la glycémie du chien dépancréaté à reins exclus, nous avons tenu à nous rendre compte de l'action de cette substance sur la glycémie du chien néphrectomisé comparativement à l'animal normal.

TABLEAU IV

ACTION DE L'INSULINE CHEZ LE CHIEN NEPHRECTOMISE

Temps	CHIEN N° 9			CHIEN N° 11		
	Normal	Normal	Néphrectomisé	Normal	Normal	Néphrectomisé
Avant l'insuline	0,90	1,00	1,00	1,00	1,00	0,95
30 m. après	0,90	1,00	1,00	0,95	0,50	0,90
1 h. —	0,65	0,70	0,65	0,95	0,50	0,80
1 h. 30 —	0,60	0,65	0,65	0,70	0,50	0,50
2 h. —	0,60	0,65	0,60	0,65	0,45	0,45
2 h. 30 —	0,55	0,60	0,50	»	0,40	0,45
3 h. —	0,55	0,65	0,55	0,55	0,40	0,40
4 h. —	0,65	0,65	0,55	0,55	0,35	0,35
5 h. —	0,75	0,75	0,55	0,65	0,40	0,35
6 h. —	1,05	0,90	0,95	0,95	0,40	0,40
7 h. —	1,05	1,00	1,10	1,00	0,40	0,40
8 h. —			1,20	1,10	0,50	0,60
9 h. —			1,00	1,25	0,95	0,95
10 h. —			0,85		0,90	0,95
24 h. —			0,95			0,95

Dans le *tableau IV* sont exposés les résultats obtenus sur deux chiens. Sur chacun d'eux nous avons pratiqué trois courbes glycémiques, dont deux avant la néphrectomie.

Dans tous les cas on a utilisé la dose de 1 Unité d'insuline Novo par kilo d'animal, administrée par voie sous-cutanée dans la région lombaire.

On voit que les deux courbes obtenues chez chacun des animaux avant l'extirpation des reins diffèrent quelque peu entre elles, mais sont sensiblement superposables aux courbes d'hypoglycémie obtenues après néphrectomie.

Ces résultats s'accordent avec ceux obtenus par JIMENEZ-DIAZ et SOUTO-CANDEIRA (1947, 1949) et par GNOINSKY (1947). Comme nous, ces auteurs n'ont pas constaté une action plus marquée de l'insuline chez l'animal (chien, rat) néphrectomisé que chez l'animal normal. Ces travaux sont par ailleurs très intéressants, car ils ont montré que l'exclusion des reins, malgré une action comparable de l'insuline sur la glycémie, rend les animaux bien plus sensibles à l'action de cette hormone : ils font plus facilement des convulsions hypoglycémiques et meurent dans un délai plus court.

Par contre, LOEPER, LEMAIRE et TONNET (1928) on trouvé, chez le lapin, que la diminution ou la suppression de la perméabilité rénale par la ligature d'un ou des deux pédicules rénaux, entraînait une augmentation

du pouvoir hypoglycémiant de l'insuline. Ils ont observé également que la courbe d'hypoglycémie était plus prolongée, la glycémie n'étant pas revenue à son taux initial au bout de 24 heures.

E. Aubertin et Trinquier (1933) trouvent, après double néphrectomie chez le chien, que les chiffres d'hypoglycémie insulinique ne sont pas plus basses, mais que les aires d'hypoglycémie sont toujours plus étendues. E. Gaujoux, M. Recôrdier et M. Andrac (1925), sur des lapins, trouvent les mêmes résultats.

Nous conclurons donc, de nos expériences et de celles des auteurs précédemment cités, que la néphrectomie ne modifie pas la flèche d'hypoglycémie insulinique. Par ailleurs, il semble démontré que la néphrectomie sensibilise les animaux à l'action de l'insuline.

IV. - Effets de l'injection d'insuline sur la glycémie du chien dépancréaté a reins exclus

L'action de l'insuline sur le chien diabétique est bien connue. L'injection sous-cutanée d'insuline à la dose de 1 Unité par kilo d'animal se traduit par une diminution immédiate de la glycémie, diminution qui s'accentue pendant 3 à 4 heures pour remonter lentement au niveau de départ au bout de 6 à 8 heures.

TABLEAU V

EFFETS DE L'INSULINE SUR LA GLYCEMIE DU CHIEN DEPANCREATE ET NEPHRECTOMISE

Temps	CHIEN N° 8 Dépancréaté depuis 4 jours	CHIEN N° 10 Dépancréaté depuis 10 jours
Avant la néphrectomie	5,00	3,65
30 min. après	5,30	4,40
1 h. —	5,50	4,55
1 h. 30 —	6,15	4,20
2 h. —	6,40	4,45
3 h. —	7,10	3,80
4 h. —	7,45	4,55
	Injection d'insuline	
30 min. après	7,45	3,50
1 h. —	7,45	1,65
1 h. 30 —	6,95	1,10
2 h. —	6,65	0,95
3 h. —	6,30	0,95
4 h. —	6,30	0,50
5 h. —	6,00	0,50
6 h. —	5,85	0,45
7 h. —	4,60	0,45
8 h. —	3,50	0,55
9 h. —	3,25*	0,55
10 h. —		0,55
12 h. —		0,65
14 h. —		0,70
24 h. —		1,00**

* Urée sanguine 3 gr. 20 p. 1000.

** Urée sanguine 1 gr. 15 p. 1000.

Nous avons procédé dans ces expériences de la même façon que pour l'étude de l'inondation glucosée. Les animaux rendus diabétiques par dépancréatation sont néphrectomisés. On attend quelques heures et l'on pratique une injection sous-cutanée dans la région lombaire de 1 Unité d'insuline par kilo d'animal.

Le tableau V contient les résultats de deux de ces expériences.

Il s'agit de deux chiens dont l'un (10) avait subi la dépencréatation 10 jours plus tôt, et l'autre (8) 4 jours auparavant.

La diféfrence de comportement des glycémies est manifeste.

Remarquons que les premières parties des courbes, avant l'insuline, sont comparables à celles étudiées au chapitre I (page 51) : la glycémie du chien 8, récemment dépancréaté, s'élève rapidement et de façon très importante après la néphrectomie ; celle du chien 10, dépancréaté depuis 10 jours, tend nettement à se stabiliser.

L'injection d'insuline chez le chien 8 arrête la montée glycémique, puis la glycémie descend très lentement.

Par contre, la même dose d'insuline provoque chez le chien 10 une chute brusque de la

glycémie ; celle-ci s'abaisse à des taux hypoglycémiques, auxquels elle se maintient pendant plus de 9 heures.

Remarquons aussi que dans les deux cas l'action de l'insuline semble se prolonger plus que chez le chien diabétique à reins intacts. Dans ce sens, on peut dire que la néphrectomie sensibilise l'animal dépancréaté à l'action de l'insuline.

On voit donc que l'insuline a sur la glycémie des chiens dépancréatés et néphrectomisés des effets très variables par leur intensité. Nous pensons que cette variabilité est en rapport, tout au moins en partie, avec la date de la dépancréatation et par conséquent, ainsi qu'on l'a déjà signalé, avec l'état nutritif de l'animal et la capacité fonctionnelle du foie.

TROISIÈME PARTIE

LE REIN ET LA REGULATION GLYCEMIQUE

A plusieurs reprises nous avons insisté au cours de ce travail sur l'importance du rôle joué par le rein dans la décharge de glucose chez l'animal dépancréaté, particulièrement net dans nos expériences sur le comportement de la glycémie chez le chien dépancréaté né néphrectomisé (v. page 51). C'est pourquoi nous nous sommes intéressé à l'étude de la participation du rein dans la charge et la décharge glucosées chez l'animal normal.

Un certain nombre de travaux ont été déjà réalisés sur ce sujet De l'avis général des chercheurs, le rein interviendrait dans la régulation normale de la glycémie par un mécanisme semblable à celui attribué au foie.

Bergman et Drury (1938) ont montré que la consommation de glucose du lapin éviscéré à reins conservés, ou hépatectomisé, augmente considérablement si on lie les pédicules rénaux ou les uretères. Russel (1942) a fait

des observations semblables sur des rats éviscérés. Reinecke (1942) a vu que des rats éviscérés à reins conservés ont une survie plus prolongée que les rats éviscérés néphrectomisés. Ce même auteur (1943) a montré que la suppression du rein chez le rat éviscéré entraîne une diminution plus rapide et plus progressive de la glycémie, qui se poursuit jusqu'à la mort de l'animal et qui contraste avec sa stabilisation pendant quelques heures, après une chute initiale, chez l'animal à reins conservés. Dans ce même travail, Reinecke constate que la glycémie de la veine rénale est supérieure à celle de l'artère rénale. Il pense que cette différence des glycémies artérielle et veineuse ne peut pas être expliquée par la concentration sanguine opérée par le rein du fait de l'élimination d'eau ; et compte tenu des maigres réserves glycogéniques du rein, il est amené à admettre l'existence d'une néoglycogénèse rénale. Cette néoformation de glucose expliquerait ses résultats et peut-être aussi ceux de Bergamn et Drury, Roberts et Samuels (1944) trouvent que chez le rat éviscéré à reins conservés et soumis au jeûne pendant 2 à 16 jours avant l'intervention, le rein cède du glucose au sang, la glycémie de la veine rénale étant nettement supérieure à celle de l'artère. Par contre, ils n'ont pas constaté ces différences gly-

cémiques chez le rat normal soumis à la même période jeûne. Ils admettent aussi la possibilité d'une néoglycogénèse rénale, qui serait accrue par le jeûne. Ingle et Nezamis (1948) ont étudié la tolérance au glucose des rats éviscérés à reins conservés ou néphrectomisés, avec et sans administration simultanée d'insuline. Ils concluent que la formation de glucose par le rein doit être faible. Jimenez-Diaz et Souto-Candeira (1947) ont repris cette question sur le chien normal, en déterminant les glycémies artérielle et veineuse rénales. Ces auteurs sont arrivés aux mêmes conclusions générales ; ils invoquent, à titre d'explication, un processus superposable à la glycopexie et glycogénie hépatiques.

Dans ce travail nous nous sommes proposé d'étudier les rapports entre les glycémies veineuse et artérielle rénales et la sécrétion d'urine. La technique utilisée a été la suivante. L'animal (chien) à jeun depuis 24 heures est anesthésié au chloralose (100 mg. dans 10 cm^3 de sérum physiologique par kg.). Utilisant la voie abdominale, on découvre la veine rénale et l'uretère d'un côté. Celui-ci est mis en communication par une canule avec un tube manométrique dans lequel l'urine s'écoule et atteint peu à peu et à une vitesse progressivement décroissante une certaine hauteur, qu'elle ne dépasse pas. De cette façon

la sécrétion d'urine est progressivement ralentie, jusqu'au moment où elle cesse complètement, lorsque la pression dans le tube égale la pression de sécrétion. Avant de placer la canule dans l'uretère et à des intervalles réguliers après avoir établi la communication avec le tube manométrique, on fait des prises de sang dans la veine rénale, dans l'artère fémorale (dont la glycémie est égale à celle de l'artère rénale) et dans la veine fémorale. Nous pratiquons d'autres prises de sang après avoir remis le tube en position horizontale, ce qui permet à nouveau l'écoulement libre de l'urine. Les glycémies sont dosées par la méthode de FOLIN-MALMROSS.

Les tableaux VI et VII donnent les résultats de deux expériences.

TABLEAU VI

Expérience I

	Glycémies en mg. pour 1.000 gr.		
	V.R.	A.F.	V.F.
Avant	930	910	890
	890	870	830
Après communication avec le manomètre	870	910	850
	890	910	870
Arrêt de la sécrétion	870	890	870
Repr. de la sécrétion	955	940	870
	930	890	870

TABLEAU VII

Expérience II

	Glycémies en mg. pour 1.000 gr.		
	V.R.	A.F.	V.F.
Avant	1.065	1.025	1.000
	1.000	970	950
Après communication avec le manomètre.	1.000	970	950
	990	970	910
Arrêt de la sécrétion .	890	950	910
Repr. de la sécrétion .	970	930	910

L'examen de ces résultats montre que :

1° la glycémie de la veine rénale est normalement, tant qu'il y a sécrétion d'urine, supérieure à celle de l'artère rénale.

2° au fur et à mesure que la sécrétion d'urine diminue, la différence entre ces glycémies veineuse et artérielle s'efface progressivement.

3° quand l'élimination d'urine est arrêtée, la glycémie dans la veine rénale devient nettement inférieure à celle de l'artère.

4° si à ce moment on permet à nouveau l'écoulement libre de l'urine et la reprise de la

sécrétion rénale, la glycémie veineuse redevient supérieure à la glycémie artérielle.

Discussion. — Ces résultats, d'une régularité constante, montrent que les différences entre les glycémies veineuse et artérielle au niveau du rein sont étroitement liées à la sécrétion d'urine ; ils traduisent la concentration du glucose sanguin par le rein du fait de l'élimination d'eau ; nous pensons qu'il s'agit d'une concentration relative du glucose. La rapidité du phénomène, sa régularité en rapport avec la contre-pression exercée dans l'uretère, l'inversion des valeurs glycémiques lorsque la sécrétion est interrompue et la diminution à ce moment de la glycémie veineuse rénale à des taux voisins de ceux de la veine fémorale, laissent peu de place à la possibilité d'une sécrétion de glucose par le rein dans les conditions de nos expériences. Enfin, la réversibilité instantanée du phénomène avec l'établissement ou l'interruption de la sécrétion urinaire montre que l'état fonctionnel du rein n'est pas altéré.

Conclusions. — Les résultats de nos expériences nous autorisent à tirer les conclusions suivantes :

1° Lorsque le rein sécrète, la glycémie de la veine rénale est supérieure à celle de l'artère rénale.

2° Cette différence s'atténue jusqu'à disparaître au fur et à mesure que la sécrétion rénale diminue ; elle s'inverse même lorsque la sécrétion est arrêtée.

3° La reprise de la sécrétion d'urine est suivie immédiatement du rétablissement du rapport normal des glycémies de la veine et de l'artère rénales.

4° Dans les conditions expérimentales observées, il ne nous a pas été possible de déceler une production de glucose par le rein.

RESUME ET CONCLUSIONS

Dans la première partie nous avons rappelé les facteurs de la régulation glycémique : tout d'abord les mécanismes de base représentés par la charge et la décharge de glucose, puis les facteurs qui agissent sur ces mécanismes de base et, en modifiant leur intensité, les adaptent aux besoins de l'organisme. Nous avons insisté principalement sur le mécanisme d'antorégulation chimique. Un paragraphe spécial a été consacré à l'hyperglycémie diabétique.

Dans la deuxième partie nous décrivons une série d'expériences concernant la régulation glycémique chez l'animal dépancréaté et chez l'animal dépancréaté et néphrectomisé. Nous avons successivement envisagé l'action de la néphrectomie sur la glycémie du chien normal et du chien dépancréaté, l'inondation glycosée chez le chien dépancréaté à reins exclus, les effets de l'injection d'insuline sur la glycémie du chien néphrectomisé et du chien dépancréaté et néphrectomisé.

La troisième partie comprend l'étude des différences glycémiques artérielles et veineuses rénales en fonction de la sécrétion d'urine.

Nous sommes arrivés aux conclusions générales suivantes :

1° La néphrectomie n'entraîne, chez l'animal normal, aucune modification appréciable de la glycémie.

2° Chez l'animal rendu diabétique par dépancréatation, la néphrectomie provoque constamment une élévation de la glycémie. Cette élévation se fait, d'une façon générale, suivant deux modes :

a) chez les chiens dépancréatés depuis peu de temps et en bon état nutritif, la néphrectomie donne lieu à une augmentation rapide et très importante de la glycémie, augmentation qui se poursuit inexorablement jusqu'à la mort de l'animal, la glycémie atteignant alors des taux très élevés, de l'ordre de 10 gr. pour 1.000.

b) Chez les chiens dépancréatés depuis plus longtemps et en mauvais état de nutrition, la néphrectomie fait monter la glycémie, mais de façon discrète ; l'élévation ini-

tiale de la glycémie est suivie bientôt de sa stabilisation.

3° L'inondation glucosée chez le chien dépancréaté et néphrectomisé met en évidence la perturbation des mécanismes régulateurs de la glycémie résultant de la suppression de l'élimination rénale de glucose. La glycémie, dans ces conditions atteint rapidement son taux maximum de stabilisation.

4° L'action de l'insuline sur la glycémie des chiens dépancréatés et néphrectomisés varie aussi en fonction de la date de pancréatectomie et de l'état nutritif de l'animal. On distingue deux modalités d'action bien différentes :

a) chez les chiens dépancréatés depuis peu et en bon état nutritif, on observe une résistance considérable à l'action hypoglycémiante de l'insuline : l'abaissement de la glycémie se fait très lentement ;

b) par contre, chez les chiens dépancréatés depuis plus longtemps et en mauvais état nutritif, l'action de l'insuline est plus énergique : la glycémie tombe brusquement à des taux au-dessous de la normale et s'y maintient à ce niveau pendant un temps très long.

c) Autant dans un cas que dans l'autre, l'action de l'insuline semble plus prolongée que

chez l'animal normal et que chez l'animal dépancréaté à reins intacts.

5° Les reins jouent un rôle capital dans la décharge glycémique chez l'animal dépancréaté. La suppression de la fonction rénale peut faire monter la glycémie à des taux incompatibles avec la vie. Ce rôle est d'autant plus important que la surproduction hépatique de glucose est plus considérable.

6° Nos recherches effectuées sur l'intervention du rein dans la régulation normale de la glycémie nous ont permis de rapporter les différences des glycémies artérielle et veineuse rénales au processus de concentration sanguine qui caractérise l'activité du rein. Il ne nous a pas été possible, dans les conditions expérimentales observées, de déceler une production de glucose par le rein.

Vu : *Le Président de Thèse :* SOULA

Vu : *Le Doyen :* LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 8 Juin 1951

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (E.) et TRINQUIER (E.) (1933). — De l'action hypoglycémiante de l'insuline chez le chien néphrectomisé ou urétérotomisé. *C. R. Soc. Biol. Paris,* **112**, 318.

AUVERGNAT (R.), BAISSET (A.), BUGNARD (L.) et CHARLET (L.) (1942). — Rôle du foie dans les modifications de la glycémie et de la lactacidémie secondaires à la fatigue. *C. R. Soc. Biol.* **136**, 219.

BAISSET (A.), BUGNARD (L.), DARNAUD (Ch.) et SOULA (L. C.) (1937 a). — L'équilibre glycémique. Effet d'injections répétées de glucose sur la glycémie des chiens normaux et dépancréatés. *Le Sang,* **11**, 113.

BAISSET (A.), BUGNARD (L.), DARNAUD (Ch.) et SOULA (L. C.) (1937 b). — L'équilibre glycémique. Processus hypoglycémiants chez le chien dépancréaté. *Le Sang,* **11**, 229.

BAISSET (A.), BUGNARD (L.), SOULA (L. C.) et VALATS (A.) (1939 a). — Etude du stocka-

ge lacunaire du glucose par la perfusion d'un territoire périphérique. *J. Physiol. et Pathol. gén.* **37**, 51.

Baisset (A.), Bugnard (L.), Rouzaud (J.) et Soula (L. C.) (1939 b). — Etude du stockage lacunaire du glucose par l'étude de la traversée hépatique au cours de l'épreuve de l'hyperglycémie digestive. *J. Physiol. et Pathol. gén.* **37**, 77.

Baisset (A.), Bugnard (L.), Charlet (L.) et Soula (L. C.) (1939 c). — Etude du stockage lacunaire du glucose par l'examen de la traversée hépatique au cours de l'inondation glucosée. *J. Physiol. et Pathol. gén.*, **37**, 585.

Baisset (A.), Bugnard (L.), Darnaud (Ch.) et Soula (L. C.) (1939 d). — Etude de la traversée hépatique après une injection d'insuline. *J. Physiol. et Pathol. gén.*, **37**, 592.

Bergmann (H.) et Drury (D. R.) (1938). — The relationship of kidney fonction to the glucose utilization of the extra abdominal tissus. *Amer J. Physiol.*, **124**, 279.

Bernard (Cl.) — Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de « matière sucrée » chez l'homme et les animaux. *Thèse, Paris,* 1858.

Bernard (Cl.) — Les Phénomènes de la vie. *Paris,* 1878.

Bondy (P. K.) et Sheldon (W. H.) (1947). — Histochemical demonstration of liver glycogen in human diabetic acidosis by liver biopsy. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.,* **65**, 68.

Bugnard (L.), Carrasco-Formiguera (R.), Diaz (D.) et Soula (L. C.) (1940). — Variations de la teneur en glucose de la peau (glycodermie). *J. Physiol. et Pathol. gén.,* **37**, 1592.

Cahn (T.) et Houguet (J.) (1947). — L'influence du jeûne sur la teneur en glucides des organismes. *C. R. Acad. Sc. Paris,* **225**, 1033.

Diaz (D.) (1942). — Le stockage lacunaire du glucose. Etude de la glycodermie. *C. R. Soc. Biol.,* **136**, 222.

Diaz (D.) et Soula (L. C.) (1947). — Action de l'ingestion de graisses sur la courbe d'hyperglycémie post-prandiale. *XV^e Réunion Ass. Physiol. Langue Fr. Toulouse.*

Duve (Ch. de), De Nayer (P. P.), Oostveldt (M. Van) et Bouckaert (J. P.) (1944). — *Arch. int. Pharm. et Ther.,* **70**, 78.

Duve (Ch. de). — Glucose, insuline et diabète. *Paris, Masson,* 1945.

Folin (O.), Trimble (C.) et Newman (1927). — The distribution and recovery of glucose injected into animals. *J. Biol. Chem.,* **75**, 263.

Folin (O.) et Malmross (1929). — *J. Biol. Chem.,* 82, N° 1. Voir Soula (L. C.) (1932.) — Dosage du glucose dans le sang : un procédé rapide, précis, pratique. *Biol. Méd.* **22**, 198.

Gaujoux (E.), Recordier (M.) et Andrac (M.) (1935). — Recherches expérimentales sur l'hypoglycémie provoquée par l'insuline avant et après néphrectomie. *C. R. Soc. Biol. Paris,* **119**, 745.

Gnoinsky (H.) (1927). — L'influence de l'insuline sur le taux du sucre sanguin chez les animaux néphrectomisés. *C. R. Soc. Biol., Paris,* **98**, 785.

Haldane (J. S.) — Respiration. *New Haven,* 1922.

Hedon (E.) et Hedon (L.) — Pancréas, sécrétion interne (*Traité de Physiologie normale et pathologique*, T. IV, p. 19. Paris, Masson 1939).

Ingle (D. J.) et Nezamis (J. E.) (1948). — Effect of nephrectomy in the eviscerated rat

upon tolerance for intravenously administered glucose. *Amer. J. Physiol.*, **153**, 393.

Jimenez-Diaz (C.) et Souto-Candeira (J.) (1947). — El rinon y la regulacion de la glucemia. *Rev. clin. esp.*, **27**, 335.

Jimenez-Diaz (C.) et Souto-Candeira (J.) (1949). — La funcion renal y la regulacion de la glucemia. *Rev. clin. esp.*, **32**, 177.

Loeper (M.), Lemaire (A.) et Tonnet (1928). — Augmentation de l'action de l'insuline dans l'imperméabilité rénale expérimentale. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **99**, 19.

Mann (F. C.) et Magath (T. B.) (1922 a). — Studies on the physiology of the liver. *Arch. int. Med.*, **30**, 73.

Mann (F. C.) et Magath (1922 b). — Studies on the physiology of the liver. *Arch. int. Méd.*, **30**, 171.

Mering (J.) Von et Minkowski (O.) (1899). — Diabetes mellitus nach Pancreas extirpation. *Arch. exp. Path. Pharm.*, **26**, 371.

Pi Suner (A.) (1937). — La sensibilité trophique. *Ann. Physiol. et Physicochimie biol.* **13**, 713.

Reinecke (R. M.) (1942). — *Amér. J. Physiol.*, **136**, 167.

Reinecke (R. M.) (1943). — The kidney as a source of glucose in the eviscerated rat. *Amer. j. Physiol.*, **140**, 276.

Roberts (S.) et Samuels (L. T.) (1944). — Fasting and gluco-neogenesis in the kidney of the eviscerated rat. *Amer. J. Physiol.*, **142**, 240.

Russel (J. A.) (1942). — *Amer. J. Physiol.*, **136**, 95.

Selye (H.). — *Textbook of Endocrinology*, Montréal, Canada, 1947.

Soskin (S.), Essex (H. E.), Herrick (J. F.) et Mann (F. C.) (1938). — The mechanism of regulation of the blood sugar by the liver. *Amer. J. Physiol.*, **124**, 558.

Soskin (S.) (1941 a). — The blood sugar : Its origin, regulation and utilization. *Physiol. rev.*, **1**, 140.

Soskin (S.) (1941 b). — The liver and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, **26**, 297.

Soula (L. C.) (1933). — L'équilibre glycémique. *Le Sang*, **7**, 873.

Soula (L. C.) — Précis de physiologie. Paris, *Masson*, 1947.

Stetten, De W. et Boxer (G. E.) (1944 a). — Studies in carbohydrate métabolism. I. The rate of tournover of liver and carcass

glycogen, studied with the aid of deuterium. *J. Biol. Chem.*, **155**, 231.

STETTEN, De W. et BOXER (G. E.) 1944 b). — Studies in carbohydrate metabolism. II. The glycogenic response to glucose and lactate in the previously fasted rat. *J. Biol. Chem.*, **155**, 237.

STETTEN, De W. et BOXER (G. E.). (1944 c). — Studies in carbohydrate metabolism. III. Metabolic defects in alloxan diabetes. *J. Biol. Chem.*, **156**, 271.

WATERS (F. T.) et BEST (Ch. H.) (1942). — The pancreas as an organ of internal secretion (in Glandular Physiology and Therapy. *Amer. Med. Ass. Chicago*).

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 13

PREMIERE PARTIE

LES FACTEURS DE LA RÉGULATION GLYCÉMIQUE 19

I. — *Facteurs de charge* 20

1. Rôle du foie 20

2. Le glycogène hépatique 21

3. Rôle des muscles 25

4. Rôle de l'intestin 25

5. Rôle du rein 26

II. — *Facteurs de décharge* 27

1. Le stockage lacunaire 27

2. Foie et décharge glucosée . . . 28

3. La consommation tissulaire de glucose 32

4. Rein et décharge glucosée . . . 32

III. — *Héméostasie de la constante glycémique* 33

1. L'autorégulation chimique de la glycémie 34

2. La régulation hormonale de la glycémie 39

3. L'hyperglycémie et la glycosurie diabétiques 40

DEUXIEME PARTIE

I. — *La glycémie chez les chiens normaux et dépancréatés à reins exclus* 47

1. Cas du chien normal 49

2. Cas du chien dépancréaté . . . 50

II. — *L'inondation glucosée chez le chien dépancréaté à reins exclus* 57

III. — *Effets de l'injection d'insuline sur la glycémie du chien néphrectomisé* 60

IV. — *Effets de l'injection d'insuline sur la glycémie du chien dépancréaté à reins exclus* . . . 63

TROISIEME PARTIE

Le rein et la régulation glycémique . . 69

RESUME ET CONCLUSIONS 77

BIBLIOGRAPHIE 81